

**ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА  
НА ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС**

**О.А. Богомолова, М.А. Демидова**

*ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь*

Эксперименты проведены на 40 белых беспородных крысах обоего пола. Исследовали влияние новых производных 3-оксипиридина ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13, синтезированных в ОАО «ВНЦ БАВ», на ориентировочно-исследовательское поведение крыс. В качестве препарата сравнения использовали пирацетам (200 мг/мл). Установлено, что ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13 в дозах 1/20 LD<sub>50</sub> (670 мг/кг и 520 мг/кг) при однократном внутривентральном введении не влияют на ориентировочно-исследовательское поведение подопытных животных, а при курсовом ежедневном применении в течение месяца повышают вертикальную и горизонтальную двигательные активности и активируют «норковый» рефлекс. По влиянию на ориентировочно-исследовательское поведение крыс новые производные 3-оксипиридина превосходят пирацетам.

*Ключевые слова:* 3-оксипиридин, ориентировочно-исследовательское поведение, крысы

**IMPACT OF NEW DERIVATIVES OF 3-OXYPIRIDIN  
ON SPATIALLY ORIENTED AND EXPLORATORY BEHAVIOR OF RATS**

**O.A. Bogomolova, M.A. Demidova**

*Tver State Medical University*

The experiments were conducted on 40 white outbred rats of both sexes. Effects of new derivatives of 3-oxypiridin ЛХТ 7-13 and ЛХТ 5-13, synthesized in All-Russia Scientific Center for Safety Testing of Biologically Active Substances, on spatially oriented and exploratory behavior of rats were investigated. Results of piracetam effects (200 mg/ml) were used for comparative analysis. It was found that a single intraperitoneal injection of ЛХТ 7-13 and ЛХТ 5-13 in doses of 1/20 LD<sub>50</sub> (670 mg/kg и 520 mg/kg) did not affect spatially oriented and exploratory behavior of the rats, while a one-month injection course (1 injection a day) increased their vertical and horizontal activity and stimulated hole-board exploratory activity. Effects of new derivatives of 3-oxypiridin on the spatially oriented and exploratory behavior of rats surpass those of piracetam.

*Key words:* 3-oxypiridin, spatially oriented and exploratory behavior, rats

**Введение**

В настоящее время во всем мире повышается потребность населения в ноотропных средствах. О чрезвычайной важности препаратов с ноотропным действием свидетельствуют данные о широком распространении их применения: по статистике ВОЗ, треть взрослого населения Европы и Японии принимает ноотропы, и их с полным основанием можно отнести к группе жизненноважных препаратов.

Впервые с появлением ноотропов появилась возможность целенаправленного фармакологического воздействия на когнитивные функции и проявления психического и неврологического дефицита, формирующегося при органическом поражении головного мозга. Ноотропные препараты способны улучшать когнитивные функции как у здоровых, так и, в особенности, нарушенные при различных заболеваниях. Они приводят к улучшению памяти, внимания, мышления, ориентации, расширению объема восприятия и др.

Первоначально ноотропы использовали в основном при лечении нарушений функций головного мозга у пожилых пациентов. В последние годы их стали широко применять в разных областях медицины, в том числе в гериатрической, педиатрической практике, неврологии, психиатрии и наркологии. Учитывая, что ноотропные препараты характеризуются широким спектром фармакологических свойств, относительно низкой токсичностью, не обладают выраженным побочным действием, показания к их назначению имеют отчетливую тенденцию к расширению. Кроме того, ноотропы отличаются хорошей сочетаемостью с препаратами других фармакологических групп.

Учитывая, что в клинической практике потребность в ноотропах велика, получение и внедрение в практику новых высокоэффективных лекарственных препаратов данной группы является важной и актуальной задачей.

В последние годы в медицинской практике широкое использование для профилактики и лечения различных патологических состояний получил препарат с ноотропной активностью мексидол, являющийся производным 3-оксипиридина. Мексидол разрешен для широкого медицинского применения и обнаружил эффективность при лечении невротических и неврозоподобных расстройствах, поэтому представляется логичным поиск новых лекарственных средств среди других производных 3-оксипиридина.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияния новых производных 3-оксипиридина на ориентировочно-исследовательское поведение крыс.

#### **Материалы и методы**

В экспериментах использовали новые производные 3-оксипиридина с лабораторными шифрами ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13, синтезированные в ОАО «ВНЦ БАВ» (Старая Купавна) профессором д.х.н. Скачиловой С.Я.

Оценку влияния исследуемых соединений на ориентировочно-исследовательское поведение крыс осуществляли в тестах «открытое поле» и «норковый рефлекс».

Эксперименты выполнены с использованием 40 белых беспородных крыс обоего пола. Животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с

действующими Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Перед постановкой эксперимента грызуны проходили карантин в течение 10-14 дней.

До начала эксперимента (с интервалом в 4 дня) регистрировали исходные характеристики поведения крыс, после чего подопытные животные были разделены на 4 группы. Крысы первой группы получали ЛХТ 7-13 ежедневно внутрибрюшинно в течение месяца в дозе 670 мг/кг (1/20 LD<sub>50</sub>). Подопытные животные второй серии опытов получали ЛХТ 5-13 в дозе 520 мг/кг (1/20 LD<sub>50</sub>) по той же схеме. В качестве препарата сравнения использовали пирацетам (200 мг/мл). Животные контрольной группы получали изотонический раствор натрия хлорида.

Исследования проводили на специальной круглой площадке белого цвета с высокими бортами. Пол площадки имел отверстия и был расчерчен на три ряда секторов одинаковой площади, соизмеримых с размерами крыс. За час до тестирования подопытных животных помещали в тихое, слабо освещенное помещение, в подготовительный период с крысами не проводили никаких манипуляций. Внутри площадки подопытных крыс помещали вместе с боксом, где животные находились в подготовительный период. Грызуны сами выходили в освещенное пространство через открытую дверцу бокса. Тестирование подопытных животных проводили утром в одно и то же время до начала эксперимента и через сутки после внутрибрюшинного введения ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13, затем еженедельно в течение месяца.

В эксперименте оценивали влияние новых производных 3-оксипиридина на горизонтальную двигательную активность крыс (по числу выходов подопытных животных в центр площадки и общее число пересеченных квадратов на периферии), вертикальную двигательную активность (по числу «вертикальных стоек» – вставаний крыс на задние лапки) и «норковый рефлекс» (по числу обследований подопытными животными отверстий, находящихся в полу площадки).

Результаты исследования обработаны статистически с применением стандартного пакета программ Microsoft Office Excel 2003. Для ряда выборок вычисляли среднюю арифметическую и среднюю квадратическую ошибку. Определение нормальности распределения переменных проводили на основании гистограмм распределения, величины асимметрии и эксцессы. Для оценки достоверности различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический t-критерий Стьюдента (парный и непарный). За достоверное принимали различие при уровне вероятности 95% и более ( $p < 0,05$ ).

### **Результаты и обсуждение**

Анализ результатов экспериментального исследования показал, что при однократном внутривентральном введении ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13 достоверно не влияли на ориентировочно-исследовательское поведение подопытных крыс. Было выявлено, что выраженность «норкового» рефлекса, вертикальной и горизонтальной двигательной активности у подопытных крыс, получавших однократно как ЛХТ 7-13, ЛХТ 5-13, так и раствор пираретама 200 мг/мл достоверно не отличались от их уровня до введения исследуемых соединений и значений соответствующих показателей у животных контрольной группы, получавших изотонический раствор натрия хлорида.

При длительном курсовом применении (в течение месяца) ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13 существенно изменяли ориентировочно-исследовательское поведение подопытных крыс. Так, например, было выявлено повышение вертикальной двигательной активности подопытных животных, получавших ЛХТ 7-13, ЛХТ 5-13 и раствор пираретама 200 мг/мл (табл. 1).

Таблица 1

Влияние ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13 на частоту вертикальных стоек у крыс (вертикальную двигательную активность) ( $M \pm m$ )

Серия опытов	Частота вставаний на задние лапки («вертикальные стойки»)				
	До опыта	1 день	1 нед	3 нед	4 нед
ЛХТ 7-13 (670 мг/кг)	7,3 ± 0,8	7,5 ± 1,2 <sup>*#</sup>	15,2 ± 0,7 <sup>*#</sup>	31,29 ± 1,2 <sup>*#</sup>	24,0 ± 1,5 <sup>*#</sup>
ЛХТ 5-13 (520 мг/кг)	7,3 ± 0,8	7,5 ± 0,8 <sup>*#</sup>	13,6 ± 0,8 <sup>*#</sup>	22,29 ± 1,0 <sup>*#</sup>	16,44 ± 0,9 <sup>*#</sup>
Пираретам (200 мг/мл)	7,3 ± 0,8	7,1 ± 1,5 <sup>*</sup>	12,1 ± 0,3 <sup>*</sup>	17,29 ± 1,3 <sup>*</sup>	21,33 ± 0,9 <sup>*</sup>
Контроль (изотонический раствор натрия хлорида)	7,3 ± 0,8	7,2 ± 1,2	7,5 ± 0,7	7,2 ± 1,2	7,3 ± 0,9

Примечание: \* – различия с контролем (изотонический раствор натрия хлорида) достоверны ( $p < 0,05$ ); # – различия с препаратом сравнения (раствором пираретама 200 мг/кг) достоверны ( $p < 0,05$ ).

Вертикальная двигательная активность подопытных животных в тесте «открытое поле» характеризуется двумя видами «вертикальных стоек»: животные встают на задние лапы, а передние лапы упираются в стенку площадки (climbing) или остаются на весу (rearing). Известно, что по показателю «вертикальные стойки» оценивают мотивационную составляющую ориентировочно-исследовательского поведения подопытных животных. Принимая вертикальное положение, грызуны пытаются войти в непрямой контакт с предметами, расположенными на расстоянии (принюхиваются).

Было установлено, что наибольшее изменение вертикальной двигательной активности отмечается через три недели от начала введения новых производных 3-оксипиридина. Отмечено, что число «вертикальных стоек» у подопытных животных, получавших ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13, было соответственно в среднем в 4,3 раза ( $p < 0,05$ ) и в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) больше, чем в начале исследования. По влиянию на вертикальную двигательную активность крыс ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13 превосходили пираретам соответственно в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) и 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, наиболее активным в этом отношении было новое производное 3-оксипиридина с лабораторным шифром ЛХТ 7-13.

Одной из характеристик ориентировочно-исследовательского поведения крыс в тесте «открытое поле» являются горизонтальная двигательная активность на периферии, в 2/3 и в центре площадки. Попад в незнакомую обстановку, животные испытывают страх: при этом они стараются находиться и передвигаться вдоль стенки или сидят на периферии площадки. Замирание крыс в «открытом поле» рассматривают как синдром страха. Лучшим отражением уменьшения страха у животных является исследование ими внутреннего сектора. Смена эмоционального состояния сопровождается изменением работы внутренних органов. Вегетативная функция, которую удобно учитывать вместе с измерением активности – это дефекация. Обнаружена отрицательная корреляция между частотой дефекаций и горизонтальной двигательной активностью на периферии и в центральной части «открытого поля». Число посещений центральной зоны площадки свидетельствует об уровне тревожности животного. Чем меньше тревожность – тем чаще животное выходит в центр площадки, и наоборот. Увеличение числа таких выходов под действием испытуемых веществ свидетельствует об их анксиолитической активности.

При курсовом введении новых производных 3-оксипиридина были выявлены достоверные изменения горизонтальной двигательной активности подопытных крыс на периферии и в центре площадки. Отмечено, что до начала эксперимента число пересеченных квадратов на периферии интактными крысами в среднем составило 6 раз ( $6,0 \pm 0,9$ ). При тестировании подопытных животных, получавших производные 3-оксипиридина и пираретам ежедневно в течение месяца, было обнаружено увеличение числа пересеченных квадратов на периферии в сериях опытов с введением ЛХТ 7-13 в среднем в 9,8 раза ( $p < 0,05$ ), в сериях опытов с введением ЛХТ 5-13 – в среднем в 4,6 раза ( $p < 0,05$ ), а в сериях опытов с применением раствора пираретама – в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем.

Новые производные 3-оксипиридина превосходили пираретам по числу пересеченных квадратов на периферии площадки в среднем в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,6 раза

( $p < 0,05$ ) соответственно. Отмечено, что активность ЛХТ 7-13 в этом отношении превышала эффективность ЛХТ 5-13 в среднем в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13  
на число пересеченных крысами квадратов на периферии площадки ( $M \pm m$ )

Серия опытов	Число пересеченных квадратов на периферии площадки				
	До опыта	1 день	1 нед	3 нед	4 нед
ЛХТ 7-13 (670 мг/кг)	$6,0 \pm 0,9$	$5,7 \pm 1,1^{*#}$	$21,0 \pm 1,6^{*#}$	$36,0 \pm 1,3^{*#}$	$58,57 \pm 1,7^{*#}$
ЛХТ 5-13 (520 мг/кг)	$6,0 \pm 0,9$	$5,3 \pm 1,3^{*#}$	$15,3 \pm 0,4^{*#}$	$26,38 \pm 1,1^{*#}$	$27,71 \pm 1,6^{*#}$
Пирацетам (200 мг/мл)	$6,0 \pm 0,9$	$5,5 \pm 1,2^*$	$11,0 \pm 1,6^*$	$15,0 \pm 1,1^*$	$16,86 \pm 0,9^*$
Контроль (изотонический раствор натрия хлорида)	$6,0 \pm 0,9$	$5,8 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,7$	$5,7 \pm 0,8$

Примечание: \* - различия с контролем (изотонический раствор натрия хлорида) достоверны ( $p < 0,05$ ); # - различия с препаратом сравнения (раствором пирацетама 200 мг/мл) достоверны ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание тот факт, что под влиянием новых производных 3-оксипиридина увеличивалась не только горизонтальная двигательная активность подопытных животных на периферии площадки, но и число выходов крыс в центр круга. Было обнаружено, что интактные животные до начала эксперимента совершали в среднем 2 ( $2,3 \pm 0,3$ ) выхода в центр площадки. Через 4 недели под влиянием ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13 значение данного показателя увеличилось соответственно в 4,8 раза ( $p < 0,05$ ) и 4,5 раза ( $p < 0,05$ ), тогда как при введении пирацетама число выходов в центр площадки увеличилось в среднем в 4,3 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, результаты экспериментального исследования показали, что новые производные 3-оксипиридина по влиянию на вертикальную и горизонтальную двигательную активность крыс превосходили пирацетам. Наиболее активным соединением этого ряда было вещество с лабораторным шифром ЛХТ 7-13 (табл. 3).

Таблица 3

Влияние новых производных 3-оксипиридина и пирацетама  
на число выходов крыс в центр площадки ( $M \pm m$ )

Серия опытов	Число выходов в центр площадки		
	До опыта	2 недели	4 недели
ЛХТ 7-13 (670 мг/кг)	$2,3 \pm 0,3$	$8,4 \pm 1,0^{*#}$	$11,1 \pm 0,4^{*#}$
ЛХТ 5-13 (520 мг/кг)	$2,3 \pm 0,3$	$8,4 \pm 1,0^{*#}$	$10,3 \pm 0,2^{*#}$
Пирацетам (200 мг/мл)	$2,3 \pm 0,3$	$7,2 \pm 1,2^*$	$9,9 \pm 0,1^*$
Контроль (изотонический раствор)	$2,3 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$

натрия хлорида)			
-----------------	--	--	--

Примечание: \* - различия с контролем (изотонический раствор натрия хлорида) достоверны ( $p < 0,05$ ); # - различия с препаратом сравнения (раствором пирацетама 200 мг/кг) достоверны ( $p < 0,05$ ).

Разновидностью ориентировочно-исследовательского поведения крыс является «норковый» рефлекс, который свидетельствует о способности животных исследовать открытое поле. Обследование отверстий (находящихся в полу площадки) представляет собой обнюхивание краев отверстий или засовывание головы внутрь отверстий «по глаза». Было выявлено, что применение новых производных 3-оксипиридина ведет к повышению «норкового» рефлекса у подопытных животных. Так, у подопытных крыс, получавших ежедневно в течение трех недель ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13, частота обследований отверстий, находящихся в полу площадки, увеличилась в среднем в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) и в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем. ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13 по числу обследованных «норок» превосходили пирацетам в среднем в 1,4 ( $p < 0,05$ ) и в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. Оценка влияния новых производных 3-оксипиридина на «норковый» рефлекс у крыс подтвердила способность этих соединений активировать ориентировочно-исследовательское поведение подопытных животных (табл. 4).

Таблица 4

Влияние ЛХТ 7-13 и ЛХТ 5-13 на частоту обследований крысами отверстий в полу площадки («норковый рефлекс») ( $M \pm m$ )

Серия опытов	Частота обследований отверстий в полу площадки				
	До опыта	1 день	1 нед	3 нед	4 нед
ЛХТ 7-13 (670 мг/кг)	$5,3 \pm 0,9$	$5,8 \pm 1,0^{*#}$	$6,1 \pm 1,1^{*#}$	$14,1 \pm 1,2^{*#}$	$11,1 \pm 1,1^{*#}$
ЛХТ 5-13 (520 мг/кг)	$5,3 \pm 0,9$	$5,5 \pm 1,1^{*#}$	$6,2 \pm 1,1^{*#}$	$12,6 \pm 0,8^{*#}$	$11,5 \pm 0,9^{*#}$
Пирацетам (200 мг/мл)	$5,3 \pm 0,9$	$5,4 \pm 1,2^*$	$6,4 \pm 0,7^*$	$10,4 \pm 1,3^*$	$12,4 \pm 0,8^*$
Контроль (изотонический раствор натрия хлорида)	$5,3 \pm 0,9$	$5,0 \pm 1,1$	$5,1 \pm 1,1$	$6,1 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,9$

Примечание: \* - различия с контролем (изотонический раствор натрия хлорида) достоверны ( $p < 0,05$ ); # - различия с препаратом сравнения (раствором пирацетама 200 мг/мл) достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, достоверное повышение уровня ориентировочно-исследовательского поведения подопытных животных, уменьшение тревоги, страха, неуверенности под влиянием исследованных новых производных 3-оксипиридина, вероятно, свидетельствует о возможном наличии у них ноотропной активности.

## **Выводы**

1. Новые производные 3-оксипиридина ЛХТ 7-13 (670 мг/кг) и ЛХТ 5-13 (520 мг/кг) при однократном применении не влияли на ориентировочно-исследовательское поведение крыс.

2. При ежедневном внутрибрюшинном введении в дозе  $1/20 LD_{50}$  в течение месяца ЛХТ 7-13 (670 мг/кг) и ЛХТ 5-13 (520 мг/кг) вызывали у крыс увеличение вертикальной, горизонтальной двигательной активности и повышение «норкового» рефлекса.

3. Наиболее активным было производное 3-оксипиридина ЛХТ 7-13 (670 мг/кг), которое по влиянию на горизонтальную и вертикальную двигательную активность и «норковый» рефлекс у крыс превосходило пираретам (200 мг/мл) соответственно в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ), 1,8 ( $p < 0,05$ ) и 1,4 раза ( $p < 0,05$ ).

## **Литература / References**

1. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов фенотропила // Фарматека. – 2005. – № 13. – С. 19-25.
2. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник Российской АМН. – 2000. – № 9. – С. 27-34.
3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70, №4. – С. 44-58.
4. Давыдова И.А. Клинико-фармакологические закономерности терапевтического действия препаратов с ноотропными свойствами // автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – М., 2001. – 25 с.
5. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П. и др. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2001. – №1(5). – С. 24-29.
6. Croisile B., Trillet M., Fondarai J. et. al. Neurology. – 1993. – V. 43, № 2. – P. 301-305.
7. Современный взгляд на ноотропную терапию [электронный ресурс] – свободный доступ из сети интернет [www.rmj.ru/articles\\_5656.htm](http://www.rmj.ru/articles_5656.htm)
8. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
9. Быстрова М.Н., Демидова М.А., Панина Г.А. и др.. Влияние извлечений седативного сбора на ориентировочно-исследовательское поведение мышей // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – №6, [URL:100-5000](http://www.science-education.ru/06-11-0000).

10. Маркель А.А., Хухайнов Р.А. Метод комплексной регистрации поведенческих и вегетативных реакций у крыс при проведении теста «открытое поле» // Высшая нервная деятельность. – 1976. – №6. – С. 1314-1318.

*Богомолова Ольга Алексеевна (контактное лицо) – аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; 170100 г. Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-920-173-71-12; e-mail: olenka\_bogomolova@mail.ru.*